



TITLE:

閉塞性脳血管障害に対する選択的 Thromboxane A₂合成酵素阻害剤の 臨床応用

AUTHOR(S):

岡本, 新一郎; 米川, 泰弘; 半田, 肇; 半田, 寛; 上村, 喜彦; 矢野, 一郎; 豊島, 正憲; ... 井上, 康則; 清水, 幸夫; 澤見, 春康

CITATION:

岡本, 新一郎 ...[et al]. 閉塞性脳血管障害に対する選択的Thromboxane A₂合成酵素阻害剤の臨床応用. 日本外科宝函 1986, 55(1): 251-259

ISSUE DATE:

1986-01-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208586>

RIGHT:

閉塞性脳血管障害に対する選択的 Thromboxane A₂ 合成酵素阻害剤の臨床応用

京都大学脳神経外科¹⁾, 洛和会音羽病院脳神経外科²⁾, 同内科³⁾, 京都市立病院脳神経外科⁴⁾, 同神経内科⁵⁾, 京都第二赤十字病院神経内科⁶⁾, 京都府立洛東病院神経内科⁷⁾, 清水病院脳神経外科⁸⁾, 武田病院内科⁹⁾
(岩辻賢一郎: 現京都大学神経内科, 山形 専: 現国立循環器センター脳神経外科)

岡本新一郎¹⁾, 米川 泰弘¹⁾, 半田 肇¹⁾, 半田 寛¹⁾, 上村 喜彦¹⁾
矢野 一郎²⁾, 豊島 正憲³⁾, 岩辻賢一郎³⁾, 寺浦 哲昭⁴⁾, 山形 専⁴⁾
瀬古 敬⁵⁾, 津田 治己⁶⁾, 浮田義一郎⁷⁾
井上 康則⁷⁾, 清水 幸夫⁸⁾
澤見 春康⁹⁾

〔原稿受付: 昭和60年10月7日〕

Treatment of the Occlusive Cerebrovascular Disease with a Selective Thromboxane A₂ Synthetase Inhibitor

SHINICHIRO OKAMOTO¹⁾, YASUHIRO YONEKAWA¹⁾, HAJIME HANDA¹⁾, YUTAKA HANDA¹⁾,
YOSHIHIKO UEMURA¹⁾, ICHIRO YANO²⁾, MASANORI TOYOSHIMA³⁾, KENICHIRO IWATSUJI³⁾,
TETSUAKI TERAURA⁴⁾, SEN YAMAGATA⁴⁾, TAKASHI SEKO⁵⁾, HARUMI TSUDA⁶⁾,
GIICHIRO UKITA⁷⁾, YASUNORI INOUE⁷⁾, YUKIO SHIMIZU⁸⁾, and HARUYASU SAWAMI⁹⁾

Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University¹⁾, Department of
Neurosurgery²⁾ and Internal Medicine³⁾, Otowa Hospital, Department of Neuro-
surgery⁴⁾ and Internal Medicine⁵⁾, Kyoto Municipal Hospital, Department
of Neurology, The second Kyoto Red Cross Hospital⁶⁾, Department
of Neurology, Rakuto Hospital⁷⁾, Department of Neurosurgery,
Shimizu Hospital⁸⁾, and Department of Internal Medicine,
Takeda Hospital⁹⁾

A newly developed imidazol derivative, OKY-046, which is a selective inhibitor of the thromboxane A₂ synthetase, was administered for over 3 months to 29 patients with transient ischemic attack (TIA), reversible ischemic neurological deficit (RIND) or minor stroke. The frequency of the ischemic episodes in 14 patients with TIA or RIND (10 TIAs and 4 RINDs, respectively) reduced remarkably after the oral administration of OKY-046, 600 mg a day. Of 14

Key Words: Transient ischemic attack, Antiplatelet therapy, Platelet aggregation, Occlusive cerebrovascular disease, Thromboxane A₂ synthetase inhibitor.

索引語: 一過性脳虚血発作, 抗血小板療法, 血小板凝集能, 閉塞性脳血管障害, Thromboxane A₂ 合成酵素阻害剤.
Present address: Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan.

patients with TIA or RIND, 2 experienced cerebral infarction during the study. The drug had a tendency to reduce the *ex vivo* platelet aggregability induced by either arachidonic acid or collagen, but not by ADP or epinephrine. There was no adverse effect except for only short-termed mild epigastralgia in one patient.

Although the present study is preliminary, it has appeared from these results that this kind of drug is promising for one of the strategies to treat the patients with TIA and RIND.

はじめに

Transient ischemic attack (TIA) や reversible ischemic neurological deficit (RIND) は、脳梗塞の前駆症状として重要な臨床的意義をもち、種々の薬剤による脳梗塞への移行防止が試みられてきた。中でも、抗血小板凝集療法は、抗凝固療法に比べて安全で、比較的副作用も少ないことから、最近では広く行なわれている。血小板血栓の形成に際して、血小板中では、強力な血小板凝集作用を持つ thromboxane A_2 (TXA $_2$) が生成、放出される。そこで、TXA $_2$ の前駆体である, prostaglandin (PG) endoperoxide の合成阻害剤 aspirin が抗血小板剤として用いられ、すでにいくつかの臨床研究により、その効果が証明されている^{3,4)}。しかし、aspirin は TXA $_2$ の合成を阻害するだけでなく、血管内皮細胞で主として産生され、強力な血小板凝集抑制作用を持つ, PGI $_2$ の生成をも阻害してしまう。従って、使用する aspirin の用量によっては、かえって血栓形成が促進されたり、その他、各種の PG 減少によると思われるいくつかの副作用を現わすことがある⁵⁾。aspirin のこのような欠点を補うために、抗血小板剤としては、PGI $_2$ 産生能を維持したまま、TXA $_2$ を抑制する薬物の方が好ましいと考えられる。

我々は、最近開発された imidazole 誘導体で、選択的 TXA $_2$ 合成酵素阻害剤である OKY-046 を用いて、TIA, RIND 及び minor stroke に対する治療の臨床試験を行なったので報告する。試験は昭和57年12月から昭和59年1月にかけて行なった。

対象および方法

1. 対 象

調査開始前3カ月間に、TIA, RIND あるいは、minor stroke の発作のあった患者を対象とした。TIA, RIND の定義は、米国 NINCDS 特別委員会報告¹⁰⁾により、minor stroke は、同報告の completed stroke のうち、次の条件を満たすものとした。1) 自分で身のま

わりの仕事が処理できるもの。2) 四肢に目的になかった運動機能が残っているもの。3) 理解が充分できるもの。4) 口腔排出物を自分で処理できるもの。

病巣は、臨床症状と、CT および脳血管撮影の所見から推定した。調査開始に当っては、患者の同意を得た。

なお、次のような患者は対象から除外した。1) 血行再建術等の外科的治療を受けた患者。2) 脳出血のある患者。3) 重篤な肝あるいは腎障害のある患者。4) 出血傾向のある患者。5) 妊婦。6) 脳腫瘍の患者。

2. 投与 方 法

OKY-046 として 100 mg を含有するカプセルを、1日3回毎食後に経口投与し、投与期間は3カ月以上とした。調査期間中は、血小板機能に影響すると考えられている、aspirin, dipyridamole, sulfinpyrazone, mefenamic acid, indomethacin, ticlopidine などの併用は原則として避けた。

3. 調 査 方 法

1) 発作の臨床経過と薬物の有効性

発作の回数、症状、持続時間等について、薬剤投与開始前の3カ月間および投与開始から3カ月ごとに調査し、この結果と、投与開始から3カ月ごとの転帰をもとに、薬剤の有効性を、著効、有効、やや有効、無効、悪化の5段階に分けて評価した。薬剤の効果判定は、各担当医が行なった。

2) 薬物の副作用と安全性

投与期間中に副作用と考えられる症状が生じた場合、症状の発現期日、所見、処置および消失までの経過を記録した。また、血圧、脈拍の測定、一般血液検査、血液生化学的検査、尿検査を投与開始前後に行ない、これら副作用、患者の全身症状と、臨床検査値の変動経過から、薬剤の安全性を総合的に評価した。

3) 血小板凝集能

薬物投与開始前後に患者の血液より得た platelet rich plasma (PRP) を用いて、OKY-046 が血小板凝集

能に及ぼす影響を *ex vivo* で検討した。凝集惹起剤として ADP (1-21.3 μ m), collagen (1.8-3.6 μ g/ml), arachidonic acid (0.56-2.80 mM), epinephrine (0.18-2.0 μ M) を用い, aggregometer で測定した。

結 果

1. 患者の背景

調査例数は30例で, そのうち1例は服薬が5日間と極めて少ないため, 集計より除外した。29例の集計例のうち, 1例は脳血管障害によると思われる一過性健忘症で, 調査開始前および調査期間中に全く発作がなく, 薬効評価が極めて困難であるため, 安全性の評価のみを行なった。

有効性の評価に用いた28例の内訳, 性別および年齢分布を表1に示す。内訳は TIA 10例, RIND 4例, minor stroke 14例で, 男が全体の約2/3を占めた。最低および最高年齢は, TIA 38~80才, RIND 59~88才, minor stroke 52~75才であった。

推定病巣部位は, TIA 10例のうち6例と, RIND, minor stroke の全例が内頸動脈系であり, TIA の3例が椎骨脳底動脈系, 残りの TIA 1例が両者の合併であった(表2)。

基礎疾患は, 全体の約80%の例に認め, 中でも高血圧を有するものが多かった(表2)。

罹病期間は表3に示す如くで, 全体の半数は1カ月以下であった。

表1. 患者背景 (1)

背景因子		TIA	RIND	minor stroke	計
例数		10	4	14	28
性別	男	8	3	8	19
	女	2	1	6	9
年齢 (歳)	~ 40	1	0	0	1
	41 ~ 50	2	0	0	2
	51 ~ 60	2	2	5	9
	61 ~ 70	1	1	5	7
	71 ~	4	1	4	9
平均 \pm SE		60.2 \pm 4.6	67.3 \pm 6.9	63.4 \pm 2.2	62.8 \pm 2.1

表2. 患者背景 (2)

背景因子		TIA	RIND	minor stroke	計
推定病巣部位	内頸動脈系(IC)	6	4	14	24
	椎骨脳底動脈系(VB)	3	0	0	3
	IC+VB	1	0	0	1
基礎疾患	無	2	0	4	6
	有	8	4	10	22
	高血圧	5	3	6	14
	糖尿病	0	2	2	4
	高脂血症	3	0	1	4
	虚血性心疾患	0	1	2	3
	心原性塞栓の原因となる心疾患	1	0	0	1
	動脈硬化症	0	0	4	4
	その他	2*	2**	0	4

* 多血症 1例 腎障害 1例
** 肝障害 2例

表3. 患 者 背 景 (3)

背景因子		TIA	RIND	minor stroke	計
罹病期間 (月)	～≤ 1	3	3	8	14
	1<～≤ 3	2	1	1	4
	3<～≤ 6	2	0	0	2
	6<～≤12	1	0	0	1
	12<～	2	0	5	7
調査前の 発作回数 (回/月)	～≤ 1	7	2	—	9
	1<～≤ 2	2	1	—	3
	2<～≤ 3	1	0	—	1
	3<～	0	1	—	1

調査開始前における発作の1ヵ月当り平均回数と標準誤差は、TIA 1.15±0.26 (0.50～3.00), RIND 1.83±0.80 (0.33～4.00) で、TIA と RIND を合わせると 1.35±0.29であった (表3).

発作時の症状は表4に示すとおりである.

OKY-046 の投与期間は、表5に示すとおりで、最短、最長期間は、TIA 1.5～9ヵ月、RIND 3～4ヵ月、minor stroke 1.5～5.5ヵ月であった.

2. 発作回数の推移

TIA 10例および RIND 4例について、各投与期間中の発作回数の推移を、図1 a, b に示す. TIA のうち一例は、調査開始前2ヵ月に1回発作があり、OKY-046 投与中に1.5ヵ月後に1回発作が出現して、脳梗塞に移行した. その他の TIA 症例では、OKY-046 投与開始後、明らかに発作回数が減っている. RIND のうち1例は、OKY-046 投与開始後3ヵ月間は全く発作がなかったが、その後0.5ヵ月間に2回の発作を起し、脳梗塞へ移行した. 他の RIND 症例ではすべて

表4. 症 状

TIA	10例	RIND	4例	minor stroke	14例
運動障害+失語症	5	運動障害+感覚障害	2	片 麻 痺	8
運動障害+感覚障害	1	運 動 障 害	1	構 音 障 害	1
感 覚 障 害	1	gerstmann 症候群	1	失 語 症	1
ふらつき+回転性めまい	1			片麻痺+構音障害+失語症	1
意識消失+dysarthria +立ちくらみ	1			片麻痺+構音障害	2
ふらつき感+歩行障害 +嘔吐	1			片麻痺+失語症	1

表5. OKY-046 投与期間

	TIA	RIND	minor stroke	計
～< 3ヵ月	5	0	1	6
3ヵ月≤～< 6ヵ月	2	4	13	19
6ヵ月≤～	3	0	0	3
平均±SE	4.1±0.8	3.4±0.2	3.4±0.3	3.7±0.3

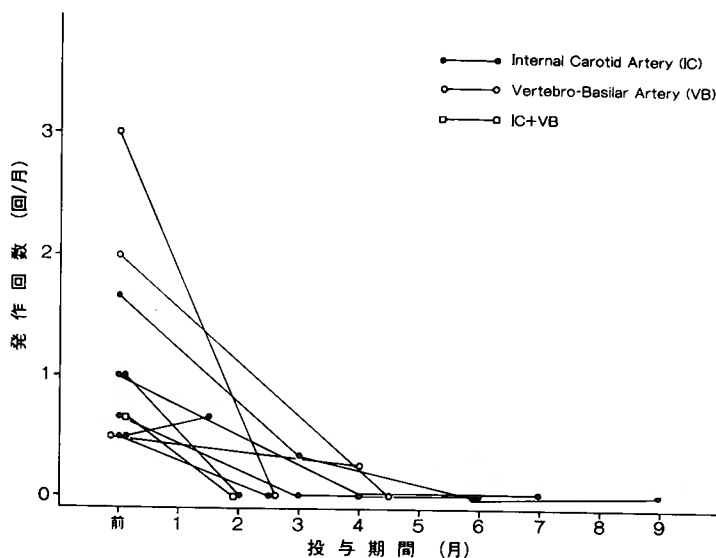


図 1 (a). 発作回数の推移 (TIA). 10 例中 9 例において, OKY-046 投与開始後, 発作回数が減少した。

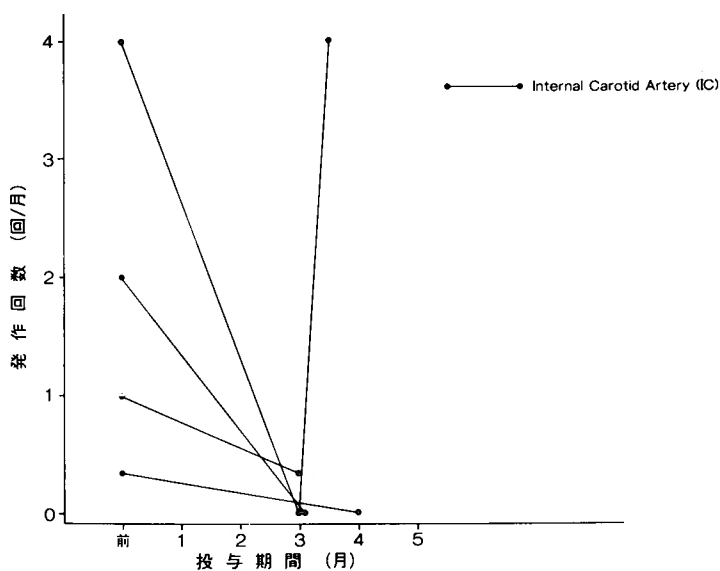


図 1 (b). 発作回数の推移 (RIND). 4 例とも OKY-046 投与開始後 3 カ月では発作回数が減少したが, 1 例はその後再び増加し, 脳梗塞に移行した。

OKY-046 投与開始後, 発作回数が減少した。

TIA および RIND の 14 例について, 3 カ月ごとの平均発作回数の推移をみると, OKY-046 投与開始後, 発作回数が減少する傾向にあり, 3 カ月以上の投与例では統計学的に有意の減少が認められた (図 2)。

3. 脳梗塞への移行

OKY-046 投与期間中に, TIA および RIND の各 1 例が脳梗塞へ移行し, 移行率は 14.3%であった。minor stroke から更に発作が発生したものは, 14 例中 3 例あったが, 新たに脳梗塞へと移行したものはなかった。従って, 全体の脳梗塞への移行は 28 例中 2 例, 7.1%であった。

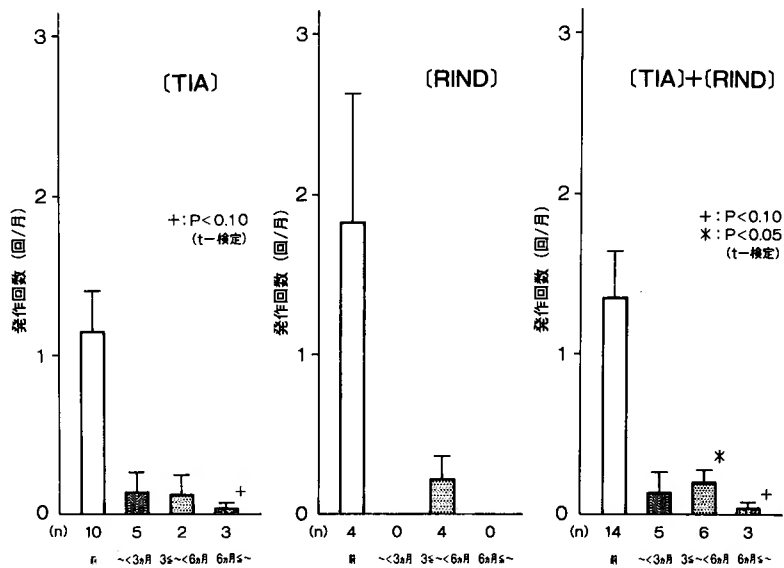


図2. 投与期間別発作回数. TIA と RIND を合わせると, 3~6 カ月 OKY-046 を投与したものので有意の発作回数減少をみた.

脳梗塞へ移行した2例は, いずれも OKY-046 投与前から, 脳血管撮影上, 内頸動脈系に多発性でかつ高度の狭窄性病変を有していた.

4. 有効性の判定

調査終了時における, 各主治医による有効性判定を表6に示した. 全体として, やや有効以上の有効率は85.7%と良好であった.

5. 副作用

副作用として, 1例において軽度の心窩部痛が認められたが, 薬剤投与を中止するほどのものではなかつ

た. 他には副作用と思われる症状の発現はなかった.

臨床検査成績では, 若干の変動が見られたものもあったが, いずれも基礎疾患によるものと思われ, 主治医が OKY-046 によると判定したものはなかった.

6. 血小板凝集能に対する影響

OKY-046 投与前に比べて, 血小板凝集能がどのように変化したかを, 凝集惹起剤別に表7に示した. 各惹起剤とも, 濃度・反応曲線からみて不変のものが比較的多かったが, collagen および arachidonic acid による凝集では抑制側に偏っているのに対し, ADP お

表6. 有効性判定

	判定時期	例数	著 有					有 効 率 (%)	
			効	効	や や 有 効	無 効	悪 化	有効以上	やや有効以上
TIA	~<3ヵ月	5	0	4	0	1	0	80.0	80.0
	3ヵ月≤~<6ヵ月	5	0	3	1	1	0	60.0	80.0
	6ヵ月≤~	3	0	3	0	0	0	100.0	100.0
	終了時	10	0	7	1	2	0	70.0	80.0
RIND	3ヵ月≤~<6ヵ月	4	0	3	0	1	0	75.0	75.0
minor stroke	~<3ヵ月	2	0	0	2	0	0	0	100.0
	3ヵ月≤~<6ヵ月	13	0	8	4	1	0	61.5	92.3
	終了時	14	0	8	5	1	0	57.1	92.9
全 例	終了時	28	0	18	6	4	0	64.3	85.7

表7. 血小板凝集能への影響

凝集惹起剤	↓ 抑	↘ 制	→ やや抑制	↗ 不変	↑ やや亢進	↑ 亢進	計
ADP (1~21.3 μM)	2	1	8	2	2		15
Collagen (1.8~3.6 μg/ml)	3	1	8	0	0		12
Arachidonic acid (0.56~2.80 mM)	3	1	2	0	1		7
Epinephrine (0.18~2 μM)	1	3	4	3	1		12

および epinephrine による凝集では、ばらつきが多く一定の傾向を示さなかった。

考 察

OKY-046, すなわち, (E)-3-[4-(1-imidazolylmethyl)phenyl]-2-propenoic acid hydrochloride monhydrate は, 強力かつ選択的な TXA₂ 合成酵素阻害剤で, 10⁻⁴M 以下では cyclooxygenase や PGI₂ 合成酵素の活性には影響しない¹¹⁾. OKY-046 は, *in vitro* および *ex vivo* でウサギ PRP における arachidonic acid あるいは collagen 誘発の血小板凝集を抑制し, この際見られる血小板からの TXA₂ 放出を著明に抑制することが示されている¹¹⁾. また, *in vivo* の血栓症モデルにおいても, 血栓形成抑制効果が認められている¹¹⁾. 一方, volunteer による初期臨床試験⁹⁾ では, OKY-046 5 mg 静脈内投与により, *ex vivo* の PRP における arachidonic acid および collagen 誘発血小板凝集を抑制し, また, 血清 TXA₂ レベルを低下させる。動物実験においては出血時間の有意の延長が認められたが, 初期臨床試験の結果では, 延長の傾向が認められるものの有意ではなかった。

今回の調査では, TIA 又は RIND の発作の回数から見ると, OKY-046 投与開始後に明らかに発作回数の減少が見られ, 特に3カ月以上の長期投与例では統計学的に有意な回数減少が認められた。投与3カ月以下および6カ月以上でも同様の傾向が見られるが, 例数が少なく有意差は出なかった。TIA, RIND の14例中, 2例の梗塞移行例を除くと, 調査期間中に発作頻度が増加したものは1例もなかった。TIA の発作回数に関する自然経過は, 初回発作からの累積回数で見ると, 内頸動脈系では18~24カ月まで直線的に増加して, 以後増加が止まり, 椎骨脳底動脈系では36カ月まで直

線的に増加するといわれる¹⁷⁾. 本調査の症例の中には, 罹病期間12カ月以上のものが2例あるが(表3), それぞれ初発から7年, 10年の経過中に頻回の発作があり, 特に調査開始3カ月以内に頻度が増した症例である。これらのことから, 調査開始後の発作回数の減少は, 単に自然経過によるものとは言えない。また, Fields ら⁴⁾ は, TIA に対する aspirin の効果に関する二重盲検試験の報告の中で, 調査開始後6カ月間の発作頻度が, 調査前3カ月よりも増加した例は, placebo 群90例中20例(22%), aspirin 群88例中8例(9%)であったとしている。我々の調査では, 6カ月の経過観察を完了していない例もあるので, これと単純に比較はできないが, Fields らの placebo 群が TIA 発作頻度に関して自然経過を表わしているとすれば, OKY-046 の投与は発作頻度の減少に有効であったことをうかがわせ, 更にこの点では aspirin よりも優れている可能性もある。

TIA, RIND から脳梗塞への移行は, 最初の発作後5年間に25~50%の症例に起るといわれる^{1,7,13,14,16,17)}. 梗塞移行の危険性は, 発症後1年以内, 特に最初の2ヶ月に最も高いといわれる¹⁰⁾. 今回の脳梗塞移行率14.3%は, aspirin 投与例の報告に比べて若干高いように見える^{3,4,12)}. しかし, この点は, 経過観察期間が短かく, 例数も少ないので, 今後更に検討を要する。今回の調査で脳梗塞へ移行した2例は, いずれも他の症例に比べて多発性で高度の狭窄性病変を有しており, このような進行した血栓症に対する治療として, 抗血小板療法のみで充分かどうかという点は, 今後に残された問題の1つである。

OKY-046 による副作用は, 投与29例中1例のみで, しかも投与を中止するほどのものではなかった。Fields ら⁴⁾ の報告では, aspirin 投与群88例中1例に調

査期間中に脳出血の合併を見ているが、本調査においては、脳出血はもちろん、他の出血性合併症は1例もなかった。Canadian Cooperative Study Group³⁾の報告では、aspirin 投与群 (325 mg×4回/日) に、上腹部痛、胸やけなどの副作用が有意に高率に出現したとされており、この点では、予想どおり、選択的 TXA₂ 合成酵素阻害剤の方が優れていることがうかがえる。これらのことは、この薬剤が臨床使用上安全であることを示している。

一般に血小板凝集反応において、arachidonic acid 誘発の凝集は TXA₂ の生成・放出を介したものであるのに対し、epinephrine や ADP 誘発の凝集には、arachidonate cascade 以外の機序も関与し、更に collagen 誘発の凝集は、前二者の機序が共に関与すると考えられている¹⁶⁾。今回の調査で、OKY-046 投与開始後に collagen および arachidonic acid 誘発による凝集に抑制の傾向が見られたことは、OKY-046 の薬理作用がある程度血小板凝集に反映されたものと思われる。しかし、このような *ex vivo* の血小板凝集反応で見る限り、OKY-046 による凝集抑制効果は不完全で、aspirin や ticlopidine など他の抗血小板剤に比べて作用が弱い印象を受ける。選択的 TXA₂ 合成酵素阻害剤の、TXA₂ 合成抑制効果と *ex vivo* 又は *in vitro* での血小板凝集抑制効果との間の、このような解離は、他の研究者によっても報告されており^{8,9)}、その機序の一つとして、TXA₂ 合成阻害によって増加した未利用の PG endoperoxide が血小板凝集作用を現わすことによると考えられている²⁾。これが真実であれば、TXA₂ 合成酵素阻害剤によって十分な血小板凝集抑制効果を得るためには、極く少量の aspirin との併用なども考慮する必要があるかも知れない。もちろん、*in vitro* あるいは *ex vivo* で薬物により誘発される血小板凝集反応は、直ちに *in vivo* での血小板凝集能を反映するものではなく、実際の凝集能は、血管壁の PGI₂ など、血小板外から凝集に関与する因子の動向も加わって決ってくる。このような観点から、*in vivo* における血小板凝集能の検討と、OKY-046 のそれに対する効果、特に余剰の PG endoperoxide は *in vivo* では実際にどのような代謝を受けるかという点は、今後更に検討されるべき重要な課題であると考えられる。

いずれにしても、薬物の効果は、一定の rationale の上に立って、その目的とした最終効果が得られるかどうかという点で評価されるべきである。その意味で、今後更に多数例において、かつ長期に亘り、TIA

RIND に対する TXA₂ 合成酵素阻害剤の臨床効果を検討する必要があると思われる、今回の調査結果は、OKY-046 が今後更に臨床的検討を続ける価値を充分に持った薬剤であることを示している。

本研究にあたり、血小板凝集能検査に関連して、京都大学神経内科講師塩 栄夫先生に御教示、御協力を頂いた。深く感謝の意を表する。

文 献

- 1) Baker RN, Ramseyer JC, et al: Prognosis in patients with transient cerebral ischemic attacks. *Neurology (Minneapolis)* **18**: 11-47, 1968.
- 2) Bertele V, Cerletti C, et al: Inhibition of thromboxane synthetase does not necessarily prevent platelet aggregation. *Lancet* **1**: 1057-1058, 1981.
- 3) The Canadian Cooperative Study Group: A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* **299**: 53-59, 1978.
- 4) Fields WS, Lemak NA, et al: Controlled trial of aspirin in cerebral ischemia. *Stroke* **8**: 301-316, 1977.
- 5) Flower RJ, Moncada S, et al: Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents; Drugs employed in the treatment of gout. *In The Pharmacological Basis of Therapeutics* edited by Gilman AG, et al, New York, Macmillan 1980, p. 682-728.
- 6) 福島雅夫, 久保恵嗣, 他: トロボキサン A₂ 合成阻害剤 OKY-046 の健康人に対する影響. *脈管学* **22**: 658, 1982.
- 7) Goldner JC, Whisnant JP, et al: Long-term prognosis of transient cerebral ischemic attacks. *Stroke* **2**: 150-167, 1971.
- 8) Grimm LJ, Knapp DR, et al: Inhibition of platelet thromboxane synthesis by 7-(1-imidazolyl) heptanoic acid: Dissociation from inhibition of aggregation. *Thromb Res* **24**: 307-317, 1981.
- 9) Heptinstall S, Bevan J, et al: Effects of a selective inhibitor of thromboxane synthetase on human blood platelet behaviour. *Thromb Res* **20**: 219-230, 1980.
- 10) Millikan CH, Bauer RB, et al: A classification of cerebrovascular diseases II. *Stroke* **6**: 564-616, 1975.
- 11) 内藤 惇, 平工誠治, 他: (E)-3-[4-(1-imidazolylmethyl) phenyl]-2-propenoic acid hydrochloride monohydrate (OKY-046) および sodium (E)-3-[4-(3-pyridylmethyl) phenyl]-2-methyl-propenoate (OKY-1581) の Thromboxane 合成酵素阻害作用と治療薬としての可能性. *応用薬理* **27**: 267-287, 1984.
- 12) Olsson JE, Brechter C, et al: Anticoagulant vs

- anti-platelet therapy as prophylactic against cerebral infarction in transient ischemic attacks. *Stroke* **11** : 4-9, 1980.
- 3) Ostfeld AM, Shekelle RB, et al: Transient ischemic attacks and risk of stroke in an elderly poor population. *Stroke* **4** : 980-986, 1973.
- 4) Siekert RG, Whisnant JP, et al: Surgical and anticoagulant therapy of occlusive cerebral vascular disease. *Ann Int Med* **58** : 637-641, 1963.
- 15) 塩 栄夫, 亀山正邦: 血小板機能抑制効果. *脳神経外科* **9** : 113-122, 1981.
- 16) Whisnant JP, Matsumoto N, et al: Transient cerebral ischemic attacks in the community: Rochester, Minnesota, 1955 through 1969. *Proc Mayo Clin* **48** : 194-198, 1973.
- 17) Ziegler DK, Hassanein R: Prognosis in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* **4** : 666-673, 1973.